

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001263

International filing date: 28 January 2005 (28.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-024126
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/JP2005/001263

01.3.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 月 3 0 日
Date of Application:

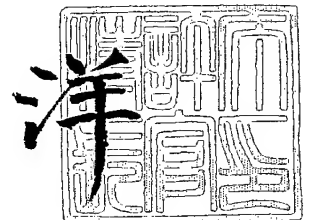
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 2 4 1 2 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 0 2 4 1 2 6]

出 願 人 三 菱 瓦 斯 化 学 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 2 月 2 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 5 - 3 0 1 2 8 0 3

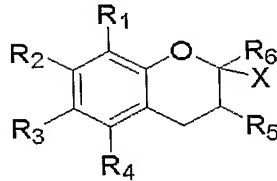
【書類名】 特許願
【整理番号】 P2003-345
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D311/00
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 2 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社 総合研究
 所内
 【氏名】 田中 一夫
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 2 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社 総合研究
 所内
 【氏名】 久古 陽一
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 2 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社 総合研究
 所内
 【氏名】 日高 敏雄
【特許出願人】
 【識別番号】 000004466
 【氏名又は名称】 三菱瓦斯化学株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100117891
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 永井 隆
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 025737
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0102335

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

フェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類を、無触媒又は塩基性触媒の存在下、水を共存させて反応させる事を特徴とする、一般式 1 で表されるクロマン化合物の製造方法。

【化 1】



(1)

(但し、置換基 R₁ から R₆ は水素原子、ハロゲン基、水酸基、メトキシ基、又は置換基を有する事のある炭素数 12 迄のアルキル基、アリル基、アラルキル基であり、R₁ から R₄ は互いに結合する事があっても良い。置換基 X は水素原子、ハロゲン基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、メチルカルボキシメチル基、エチルカルボキシメチル基、メチルカルボキシエチル基、エチルカルボキシエチル基、又は置換基を有する事のある炭素数 12 迄のアルキル基、アリル基、アラルキル基、或いは置換基を有する事のある炭素数 12 迄のアルコール、ハロゲン基、カルボン酸、エステル残基を表す。)

【請求項 2】

反応系に共存させる水の量が無触媒下、フェノール類に対して 1 から 10 モル倍の範囲である、請求項 1 記載のクロマン化合物の製造方法。

【請求項 3】

反応系に共存させる水の量が塩基性触媒の存在下、フェノール類に対して 1 から 100 モル倍の範囲である、請求項 1 記載のクロマン化合物の製造方法。

【請求項 4】

塩基性触媒がアミン化合物又はアルカリ金属で、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムから選ばれる一種以上である、請求項 1 又は 3 に記載のクロマン化合物の製造方法。

【請求項 5】

クロマン化合物が、フェノール類として以下の群 1 からなるヒドロキシアルキルベンゼン類より選ばれた化合物を用いて反応させる事により得られたものである、請求項 1 から 4 の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

〔群 1〕 2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2,3-ジメチルフェノール、2,4-ジメチルフェノール、2,5-ジメチルフェノール、3,4-ジメチルフェノール、2,3,4-トリメチルフェノール、2,3,5-トリメチルフェノール、2,3,4,5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1,4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,3-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,5-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,6-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン

【請求項 6】

クロマン化合物が、オレフィン類として以下の群 2 からなる不飽和化合物より選ばれた物質を用いて反応させる事により得られたものである、請求項 1 から 5 の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

〔群 2〕 アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクロレイン、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクロレイン、4-メチル-ペンター-4-エノイックアシッド、4-メチル-ペンター-4-エノイックアシッドメチルエステル、4-メチル-ペンター-4-エノイックアシッドエチルエステル、4-メチル-ペンター-

4-エンアール、4-メチルーペント-4-エン-1-オール、3-メチルーブテ-3-エン-1-オール、2-メチループロプ-2-エン-1-オール

【請求項 7】

ホルムアルデヒド類がホルムアルデヒド又はパラホルムアルデヒドから選ばれる一種以上である、請求項 1 から 6 の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

【請求項 8】

クロマン化合物がオレフィン類としてメタクリル酸エステルを用い、かつ無触媒で反応させる事により得られるクロマンカルボン酸エステルである、請求項 1、2、5、6、7 の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

【請求項 9】

クロマン化合物が、フェノール類として 1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、又は 1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを用い、オレフィン類としてメタクリル酸メチルを用い、かつ無触媒で反応させる事により得られる 6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、又は 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルである、請求項 8 に記載のクロマン化合物の製造方法。

【請求項 10】

クロマン化合物がオレフィン類としてメタクリル酸を用い、かつ塩基性触媒存在下で反応させる事により得られるクロマンカルボン酸である、請求項 1、3、4、5、6、7 の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

【請求項 11】

クロマン化合物が、フェノール類として 1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、又は 1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを用い、オレフィン類としてメタクリル酸を用い、かつ塩基性触媒存在下で反応させる事により得られる 6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、又は 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸である、請求項 10 に記載のクロマン化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】クロマン化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明はクロマン化合物の製造方法に関する。特に、クロマンカルボン酸誘導体、例えば、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸、及びそのエステル類の改良された製造方法に関する。クロマン化合物は医薬、ビタミン等の重要な原料となる。

【背景技術】

【0002】

クロマンカルボン酸等のクロマン化合物を製造する方法として、例えば、フェノール類、不飽和カルボニル化合物等を出発原料とする多段階法（例えば、特許文献1参照）、フェノール類、ホルムアルデヒド類、及び不飽和化合物類を、炭化水素又はハロゲン化芳香族炭化水素を溶媒に用いて160から250℃で反応させる方法（例えば、特許文献2参照）、フェノール類、ホルムアルデヒド類、及び不飽和化合物類を、2級アミン及び酸の存在下に反応させる方法（例えば、特許文献3参照）、フェノール類、ホルムアルデヒド類、及びアルコール類を酸及び2級アミン存在下に反応させ、次いで2級アミンを系外に除いた後に不飽和化合物と反応を行う、特許文献2及び3の改良法である2段階法（例えば、特許文献4参照）、フェノール類、ホルムアルデヒド類、及び不飽和化合物類を、酸の存在下に反応させる方法（例えば、特許文献5参照）等がある。

【0003】

しかし、特許文献1の方法は、目的物を得る為の反応工程が多く、全工程の短縮が必要であって工業的に製造には不向きである。特許文献2の方法は、無触媒で簡単にクロマン化合物を製造する事が出来る。しかし、クロマンカルボン酸、又はクロマンカルボン酸エステルを製造する手段としては、目的物の収率が低く不十分である。特許文献3の方法は触媒として酸又はアミンを用いる事で特許文献2の方法に於ける収率の改善を試みた改良法であるが、目的物がクロマンカルボン酸の場合は収率が低く、副生成物も多い。特許文献4の方法は、反応を2段に分けて行う必要があり、触媒除去等の余計な操作が増えるので簡便とは言えない。特許文献5は、酸存在下にクロマンカルボン酸エステルを製造する方法であり、クロマンカルボン酸エステルの収率は60%と改善されているが、さらに改善する必要がある。また、特許文献2, 4, 5の方法は、触媒とはいいながら、酸を何れの場合も基質であるフェノールに対して0.5倍当量程度と相当な量加える事で、反応速度、選択性の向上を図っている。その結果、高温下で多量の酸を用いる事による装置の腐食や複雑化を伴う等、工業的に実施する上で解決すべき新たな課題を生ずる結果となっている。以上の様に、何れの方法もクロマン化合物の合成方法としては一長一短があり、工業的に実施するには不十分である。即ち、反応収率が高く、工程が簡略で、酸触媒を使用することによる装置腐食等の恐れのない、工業的に容易に実施できるクロマン化合物の製造方法が求められているのが現状である。

【特許文献1】米国特許第4, 026, 907号明細書

【特許文献2】特開昭60-92283号公報

【特許文献3】特開平7-97380号公報

【特許文献4】特開平11-80147号公報

【特許文献5】特開2003-146981号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、クロマン化合物、特にクロマンカルボン酸誘導体を製造するための、反応収率が高く、しかも工程が簡略で、酸触媒を使用することによる装置腐食等の恐れのない、工業的に容易に実施できる方法を提供する事にある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

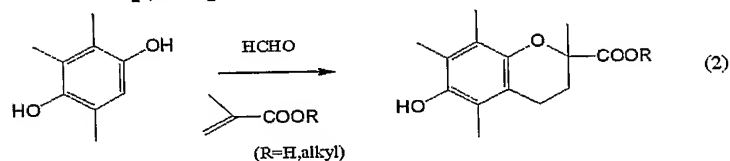
本発明者らは上記課題の解決に取り組み、フェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類を、無触媒又は塩基性触媒の存在下、水を共存させ反応させると反応が促進される事、これによって、反応促進用の触媒として酸を用いる必要が無くなる為、従来技術の欠点であった酸による装置腐食等の問題が解決でき、かつ副反応も抑制できることを見出した。

【0006】

即ち、酸触媒によるオレフィン類の2量化と、フェノール類とホルムアルデヒド類の間で起こる縮合副反応が抑制される。例えば1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド、及びメタクリル酸又はメタクリル酸エステル類を反応させた場合、所望のクロマン化合物が化学反応式2に従って生成するのに対して、酸触媒存在下で行った場合は副反応として1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン2分子とホルムアルデヒド1分子との縮合物（以下TMHQ dimerと記す）が化学反応式3に従って生成する。

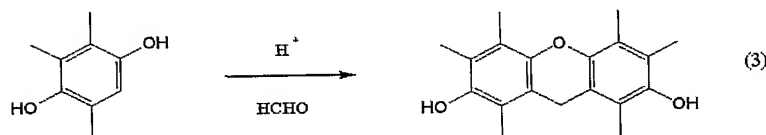
【0007】

【化2】



【0008】

【化3】



【0009】

前記した従来技術、即ちフェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類を縮合させてクロマン化合物を製造する方法は、本発明の特徴である、無触媒又は塩基性触媒の存在下、積極的に水を存在させる事で反応速度が著しく増大し、目的化合物を高い収率で得ることが出来る事、装置腐食等につながる酸の使用が避けられる事は一切示されていない。例えば、前掲の特開昭60-92283号公報では、反応の進行に伴って生成する水は反応溶媒と共沸するので必要に応じて留去しても良いと記されており、実施例に於いて、反応中に生成する縮合水はキシレン蒸気と共に数回留去した事が記載されている。一方、特開平7-97380号公報では、要件として第2級アミン及び酸の存在下に反応させる事が記載されているのみであり、水の効果については何の記載も無い。さらに、特開2003-146981号公報では、逆にパラホルムアルデヒド又はトリオキサンに例示される水分含有量の低いホルムアルデヒド類の使用を推奨している。即ち、何れの先行例に於いても、水を存在させる事によって高い収率でクロマン化合物が得られる事は全く示されておらず、これを予見する事は出来ない。この様に、本発明は従来技術と一線を画するものである。

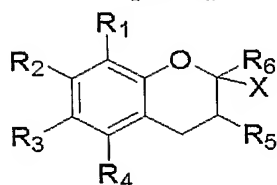
【0010】

本発明はフェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類を、無触媒又は塩基性触媒の存在下、水を共存させて反応させる事を特徴とする、以下の(1)から(11)に示すクロマン化合物の製造方法に関するものである。

(1). フェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類を、無触媒又は塩基性触媒の存在下、水を共存させて反応させる事を特徴とする、一般式1で表されるクロマン化合物の製造方法。

【0011】

【化 4】



(1)

(但し、置換基 R_1 から R_6 は水素原子、ハロゲン基、水酸基、メトキシ基、又は置換基を有する事のある炭素数 12 迄のアルキル基、アリル基、アラルキル基であり、 R_1 から R_4 は互いに結合する事があっても良い。置換基 X は水素原子、ハロゲン基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、メチルカルボキシメチル基、エチルカルボキシメチル基、メチルカルボキシエチル基、エチルカルボキシエチル基、又は置換基を有する事のある炭素数 12 迄のアルキル基、アリル基、アラルキル基、或いは置換基を有する事のある炭素数 12 迄のアルコール、ハロゲン、カルボン酸、エステル残基を表す。)

(2) . 反応系に共存させる水の量が無触媒下、フェノール類に対して 1 から 10 モル倍の範囲である、(1) 記載のクロマン化合物の製造方法。

(3) . 反応系に共存させる水の量が塩基性触媒の存在下、フェノール類に対して 1 から 100 モル倍の範囲である、(1) 記載のクロマン化合物の製造方法。

(4) . 塩基性触媒がアミン化合物又はアルカリ金属で、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムから選ばれる一種以上である、(1) 又は (3) に記載のクロマン化合物の製造方法。

(5) . クロマン化合物が、フェノール類として以下の群 1 からなるヒドロキシアルキルベンゼン類より選ばれた化合物を用いて反応させる事により得られたものである、(1) から (4) の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

[群 1] 2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2,3-ジメチルフェノール、2,4-ジメチルフェノール、2,5-ジメチルフェノール、3,5-ジメチルフェノール、2,3,4-トリメチルフェノール、2,3,5-トリメチルフェノール、3,4,5-トリメチルフェノール、2,3,4,5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1,4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,3-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,5-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,6-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン

(6) . クロマン化合物が、オレフィン類として以下の群 2 からなる不飽和化合物より選ばれた物質を用いて反応させる事により得られたものである、(1) から (5) の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

[群 2] アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクロレイン、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクロレイン、4-メチル-ペンタ-4-エノイックアシッド、4-メチル-ペンタ-4-エノイックアシッドメチルエステル、4-メチル-ペンタ-4-エノイックアシッドエチルエステル、4-メチル-ペンタ-4-エン-1-オール、4-メチル-ペンタ-4-エン-1-オール、3-メチル-ブタ-3-エン-1-オール、2-メチル-プロパ-2-エン-1-オール

(7) . ホルムアルデヒド類がホルムアルデヒド又はパラホルムアルデヒドから選ばれる一種以上である、(1) から (6) の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

(8) . クロマン化合物がオレフィン類としてメタクリル酸エステルを用い、かつ無触媒で反応させる事により得られるクロマンカルボン酸エステルである、(1)、(2)、(5)、(6)、(7) の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

(9) . クロマン化合物が、フェノール類として 1,4-ジヒドロキシ-2,3-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,5-ジメチルベンゼン、1,4-ジヒドロキシ-2,6-ジメチルベンゼン、又は 1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベン

ゼンを用い、オレフィン類としてメタクリル酸メチル用い、かつ無触媒で反応させる事により得られる6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、又は6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルである、(8)に記載のクロマン化合物の製造方法。

(10). クロマン化合物がオレフィン類としてメタクリル酸を用い、かつ塩基性触媒存在下で反応させる事により得られるクロマンカルボン酸である、(1)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)の何れかに記載のクロマン化合物の製造方法。

(11). クロマン化合物が、フェノール類として1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、又は1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを用い、オレフィン類としてメタクリル酸を用い、かつ塩基性触媒存在下で反応させる事により得られる6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、又は6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸である、(10)に記載のクロマン化合物の製造方法。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、副反応及び装置の腐食等につながる多量の酸を、反応促進、或いは触媒に用いる事なく、少ない工程で簡便に、高収率でクロマン化合物を製造する事が可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明で用いる反応基質は、フェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類である。フェノール類としては、例えば、アルキルフェノールやポリヒドロキシベンゼンが好ましい。より具体的には、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 4-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、2, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、1-ナフトール、2-ナフトール、2-フェニルフェノール、3-フェニルフェノール、4-フェニルフェノール、2-メチル-3-フェニルフェノール、2-フェニル-4-メチルフェノール、2-フェニル-5-メチルフェノール、3-フェニル-4-メチルフェノール、3-フェニル-5-メチルフェノール、2-フェニル-3, 4-ジメチルフェノール、2-フェニル-3, 5-ジメチルフェノール、2-フェニル-4, 5-ジメチルフェノール、2-フェニル-3, 4, 5-トリメチルフェノール、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-3-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-5-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-6-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-3, 5-ジメチルベンゼン、4, 4'-ジヒドロキシビフェニル等である。特に好ましいのは、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、3, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン

、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン等である。

【0014】

ホルムアルデヒド類とはホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド水溶液、又はホルムアルデヒド溶液、若しくはホルムアルデヒドを生成するパラホルムアルデヒドを指すが、本発明では、ホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド水溶液、又はホルムアルデヒド溶液を用いる事が好ましく、特にホルムアルデヒド水溶液が好ましい。

【0015】

本発明で用いるオレフィン類とは、構造内に少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を持つ化合物であるが、好ましいのは炭素数3から24迄の脂肪族又は芳香族化合物である。例えば、アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリロニトリル、アクリルアミド、アクロレイン、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、2-メチルアクリロニトリル、2-メチルアクリルアミド、メタクロレイン、クロトン酸、クロトン酸メチル、クロトン酸エチル、クロトンニトリル、クロトンアミド、クロトンアルデヒド、クロトンアルコール、2-メチルクロトン酸、2-メチルクロトン酸メチル、2-メチルクロトン酸エチル、2-メチルクロトンニトリル、2-メチルクロトンアミド、2-メチルクロトンアルデヒド、2-メチルクロトンアルコール、3-メチルクロトン酸、3-メチルクロトン酸メチル、3-メチルクロトン酸エチル、3-メチルクロトンニトリル、3-メチルクロトンアミド、3-メチルクロトンアルデヒド、3-メチルクロトンアルコール、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッド、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッドメチルエステル、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッドエチルエステル、4-メチル-ペント-4-エンアール、4-メチル-ペント-4-エン-1-オール、3-メチル-ブテ-3-エン-1-オール、2-メチル-プロプ-2-エン-1-オール等を挙げる事が出来るが、特に好ましい化合物は、アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクロレイン、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクロレイン、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッド、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッドメチルエステル、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッドエチルエステル、4-メチル-ペント-4-エンアール、4-メチル-ペント-4-エン-1-オール、3-メチル-ブテ-3-エン-1-オール、2-メチル-プロプ-2-エン-1-オール等である。

【0016】

本発明で製造可能な化合物は一般式1で表され、その例としては6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-クロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-クロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチル-クロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチル-クロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチル-クロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチル-クロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-メチルカルボキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-ヒドロキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-ヒドロキシエチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-カルボキシエチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-エチルカルボキシエチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-メチルカルボキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-エチルカルボキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-メチルカルボキシエチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-カルボン酸エチルエステル、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマノール、2-(2-ヒドロキシ-エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-クロマ

ン-6-オール、2-(2-ヒドロキシメチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール等である。

【0017】

反応は、フェノール類、ホルムアルデヒド類及びオレフィン類を無触媒又は塩基性触媒の存在下、水を共存させて行う。その際、ホルムアルデヒド水溶液を用いると水を殊更加えなくても済む。ホルムアルデヒドの代わりにパラホルムアルデヒドを用いる場合には、必ず水を添加する必要がある。

【0018】

触媒を用いるか否かは基質の反応性に依存するので一概には言えないが、例えば、オレフィン類として不飽和カルボン酸エステル、不飽和アルコール等の中性物質を使用する場合は、通常、無触媒でよいが、塩基性触媒を加えても良い。例えば、不飽和カルボン酸エステルの例としてはアクリル酸メチル、メタクリル酸メチルが、不飽和アルコールの例としては3-メチルブテ-3-エン-1-オール、2-メチルプロプ-2-エン-1-オールが示される。一方、オレフィン類として不飽和カルボン酸等の酸性物質を用いる場合は塩基性触媒を用いる事が好ましい。不飽和カルボン酸の例としてはアクリル酸、メタクリル酸が例示される。

【0019】

触媒としてはアミン化合物或いはアルカリ金属が好ましい。アミン化合物としては脂肪族、芳香族、脂環式、複素環式の1級、2級、3級アミンの何れでも良く、アンモニウム塩を用いる事も出来る。具体的には、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、トルブチルアミン、イソブチルアミン、ジイソブチルアミン、N-メチルヘキシルアミン、ジ-n-オクチルアミン、トリ-n-オクチルアミン、2-エチルヘキシルアミン、ジ-(2-エチルヘキシル)アミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、メチルジアリールアミン、2-アミノプロパノール、3-アミノプロパノール、3-メトキシプロピルアミン、3-エトキシプロピルアミン、3-ブトキシプロピルアミン、ピリジン、エチルピリジン、ルチジン、コリジン、ピラジン、キノリン、ピコリン、ピペリジン等が例示される。好ましくはトリエチルアミン、ピリジンが例示される。アルカリ金属としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが例示される。

【0020】

ホルムアルデヒド類の使用量は、原料フェノール類に対してホルムアルデヒド類を過剰に用いる事が好ましい。基質によって好適な範囲は異なり一概には云えないが、例えば、原料フェノール類1モルに対して1から20モルの範囲から選択できる。オレフィン類の使用量も、過剰に用いる事が好ましい。基質によって好適な範囲は異なり一概には云えないが、例えばフェノール類1モルに対して1から10モル用いる事が好ましく、1から5モル用いる事がより好ましい。水の使用量は、無触媒ではフェノール類1モルに対して1から10モル、より好ましくは1から5モル用いる事が望ましい。塩基性触媒を用いる場合はフェノール類1モルに対して、1から100モル、より好ましくは1から50モル用いる事が好ましい。水の量が適量でない場合はクロマン化合物の収率が低下する。少ない場合では反応の初期段階におけるフェノール類とホルムアルデヒドとの付加反応がスムーズに進行しない。その為、反応性の高いオレフィンが高温下に晒され副反応を生じやすく、その結果としてクロマン化合物の収率が下がる。水の量が多い場合は水とオレフィンとの副反応が無視できなくなる。その結果、オレフィンの対フェノールモル比が低下してクロマン化合物の収率が下がる。よって、上記範囲の水量とすることが好ましい。

【0021】

本発明は有機溶媒を使用しなくても実施可能であり、例えばホルムアルデヒド類としてホルムアルデヒド水溶液を用いた場合、反応系が均一に近い状態であれば敢えて有機溶媒を追加しなくても実施可能である。仮に、原料が溶解せず不均一であれば、均一化する為に反応に不活性な有機溶媒を使用する事ができる。

【0022】

反応温度は、通常は 80 から 250℃ の範囲で行うが、好適には 100 から 230℃ の範囲が望ましい。反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常は 0.5 から 6 時間程度で反応を行う事ができる。反応は、回分式、半回分式、連続式の何れの方式でもよく、製造スケール等によって適宜選択すればよい。

【0023】

上記の反応で生成したクロマン化合物は、反応後、冷却して結晶を析出させ濾過する方法、或いは蒸留、濃縮、抽出等の操作方法を講じる事によって分離することが出来、さらに通常の精製を行えば必要な純度にする事が出来る。例えば、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの場合にはトリメチルヒドロキノ-ホルムアルデヒド水溶液とメタクリル酸メチルを無触媒で反応させた後、冷却した反応混合物にメタノールを加えるだけで高純度の結晶を得る事が出来る。

【実施例】

【0024】

以下、実施例及び比較例を用いて本発明をより具体的に説明する。但し、本発明はこれらの例にのみ制限されるものではない。また実施例及び比較例中の TMHQ dimer 収率は以下のように定義した。

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン (TMHQ) 2 モルから 1 モルの TMHQ dimer が生成する。

$$\text{TMHQ dimer 収率 (\%)} = 2 * \text{TMHQ dimer (モル数)} / \text{TMHQ (モル数)} * 100$$

実施例 1

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン (1.0 g、6.6 mmol)、ホルマリン水溶液 (1.1 g、ホルムアルデヒド 37 wt% : メタノール 7 wt% : 水 56 wt%)、及びメタクリル酸メチル (3.3 g、32.9 mmol) を攪拌装置付きの 30 ml ステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して 180℃ で 3 時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、室温まで冷却した反応液にメタノールを加え析出した結晶を濾過し、白色粉末状の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを得た (1.45 g、5.5 mmol)。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による化学純度は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 83.3 %

純度: 96 %

TMHQ dimer 収率: 6.7 %

【0025】

比較例 1

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

実施例 1 に於いて、さらに酢酸 (0.2 g、3.3 mmol) を加えた以外は同様に操作し、白色粉末 (1.0 g、3.8 mmol) を得た。反応成績及び HPLC による化学純度は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 57.4 %

純度: 79 %

TMHQ dimer 収率: 24.5 %

【0026】

実施例 2

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

造

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン (1.0 g、6.6 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.4 g、13.2 mmol)、メタクリル酸メチル (3.3 g、32.9 mmol)、及び水 (0.29 g、16.1 mmol) を攪拌装置付きの 30 ml ステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して 180℃ で 3 時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、室温まで冷却した反応液にメタノールを加え析出した結晶を濾過し、白色粉末状の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを得た (1.3 g、4.9 mmol)。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及び HPLC による化学純度は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 74.2 %

純度: 92.5 %

TMHQ dimer 収率: 11.6 %

【0027】

比較例 2

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

実施例 2 に於いて、加える水を (0.06 g、3.3 mmol) とした以外は同様に操作し、白色粉末状の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを得た (1.1 g、4.1 mmol)。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及び HPLC による化学純度は以下の通りであった。

転化率: 75.0 %

粗収率: 55.5 %

純度: 85.5 %

TMHQ dimer 収率: 9.3 %

【0028】

比較例 3

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

実施例 2 に於いて、水を加えなかった以外は同様に操作し、白色粉末 (0.6 g、2.3 mmol) を得た。反応成績及び HPLC による化学純度は以下の通りであった。

転化率: 49 %

粗収率: 34.8 %

純度: 70.5 %

TMHQ dimer 収率: 7.2 %

【0029】

比較例 4

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

実施例 2 に於いて、水を加えず酢酸 (0.2 g、3.3 mmol) を加えた以外は同様に操作した。反応成績は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 60.6 %

TMHQ dimer 収率: 20.3 %

【0030】

実施例 3

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン (1.52 g、10 mmol)、ホルマリン水溶液 (9.0 g、ホルムアルデヒド 37 wt% : メタノール 7 wt% : 水 56 wt%)、メタクリル酸 (4.20 g、48.8 mmol)、及びトリエチルアミン (0.1 g、1 mmol) を攪拌装置付きの 30 ml ステンレス製耐圧反応容器に仕込

み、180℃で3時間、攪拌しながら反応させた後、冷却した反応液をガスクロマトグラフィー（GC）で分析した。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 43.9 %

TMHQ dimer 収率: 20.7 %

【0031】

比較例 5

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

実施例 3 に於いて、トリエチルアミンを加えなかった以外は同じ条件で操作を行った。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 7.7 %

TMHQ dimer 収率: 80.3 %

【0032】

実施例 4

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

実施例 3 に於いて、トリエチルアミンの代わりにピリジンを同モル数加えた以外は同じ条件で操作を行った。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 43.3 %

TMHQ dimer 収率: 20.7 %

【0033】

実施例 5

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

実施例 3 に於いて、トリエチルアミンの代わりに水酸化ナトリウムを同モル数加えた以外は同じ条件で操作を行った。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 29.7 %

TMHQ dimer 収率: 30.3 %

【0034】

実施例 6

6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン (0.91 g、6.6 mmol)、ホルマリン水溶液 (0.73 g、ホルムアルデヒド 37 wt% : メタノール 7 wt% : 水 56 wt%)、及びメタクリル酸メチル (8.3 g、83.0 mmol) を、攪拌装置付きの 30 ml ステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して 180℃で3時間、攪拌しながら反応させた。冷却後、反応液を分析したところ、クロマン化合物として 6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル及び 3, 5, 6, 8-テトラメチル-1, 2, 3, 8, 9, 10-ヘキサヒドロピラノ[3, 2-f]クロメン-3, 8-ジカルボン酸ジメチルエステルが得られた。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率: 89.1 %

(6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル)

収率: 46.8 %

(3, 5, 6, 8-テトラメチル-1, 2, 3, 8, 9, 10-ヘキサヒドロピラノ[3, 2-f]クロメン-3, 8-ジカルボン酸ジメチルエステル)

収率 : 20.7%

【0035】

実施例 7

2-(2-ヒドロキシエチル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール
の製造

1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン (1.0 g、6.6 mmol)、ホルマリン水溶液 (2.6 g、ホルムアルデヒド 37 wt% : メタノール 7 wt% : 水 56 wt%)、及び 3-メチルブテ-3-エン-1-オール (3.6 g、41.8 mmol) を攪拌装置付きの 30 ml ステンレス製耐圧反応容器に仕込み、180℃で4時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、冷却して反応液を GC で分析した。1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼンを基準とする 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オールの反応成績は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 55.3 %

TMHQ dimer 収率: 12.5 %

【0036】

実施例 8

2-(2-ヒドロキシメチル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール
の製造

実施例 7 に於いて、3-メチルブテ-3-エン-1-オールに換えて 2-メチルブプロ-2-エン-1-オール (3.0 g、41.8 mmol) を用いた以外は同様に反応を行った。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮して、2-(2-ヒドロキシメチル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オールを得た。1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率: 99.7 %

粗収率: 66.6 %

TMHQ dimer 収率: 12.0 %

【0037】

実施例 9

6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エチルエ
テルの製造

1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン (1.0 g、6.6 mmol)、ホルマリン水溶液 (1.3 g、ホルムアルデヒド 37 wt% : メタノール 7 wt% : 水 56 wt%)、4-メチルペン-4-エノイックアシッドエチルエステル (8.2 g、57.7 mmol) を攪拌装置付きの 30 ml ステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して 180℃で4時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、室温まで冷却して GC で分析した。6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エチルエステルが得られ、1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率: 100 %

粗収率: 32.3 %

TMHQ dimer 収率: 15.4 %

【0038】

実施例 10

6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン (1.0 g、6.6 mmol)、ホルマリン水溶液 (1.1 g、ホルムアルデヒド 37 wt% : メタノール 7 wt% : 水 56 wt%)、及びアクリル酸メチル (3.0 g、34.3 mmol) を攪拌装置付きの 30 ml ステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して 180℃で3時間、攪拌しながら

ら反応させた。反応終了後、室温まで冷却してGCで分析した。1, 4-ジヒドロキシー
2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率：100 %

粗収率： 55.9 %

TMHQ dimer 収率：7.0 %

【書類名】要約書

【要約】

【課題】

本発明の目的は、クロマン化合物、特にクロマンカルボン酸誘導体を、収率良く簡便に製造出来る、工業的な実施に適した方法を提供する事にある。

【解決手段】

フェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類を、無触媒又は塩基性触媒の存在下、水を共存させて反応させる。

【選択図】

なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 2 4 1 2 6
受付番号	5 0 4 0 0 1 6 0 4 0 7
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 1月30日

特願 2 0 0 4 - 0 2 4 1 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 4 4 6 6]

1 . 変更年月日

1 9 9 4 年 7 月 2 6 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都千代田区丸の内 2 丁目 5 番 2 号

氏 名

三菱瓦斯化学株式会社